Flash Notes

Pharmacology | Chapter 2 “Blood”

-و الـ fibrinogen بيُستهلك، يعنى يبقى عنده جلطات وعنده نزيف لإن عنده thrombosis و عنده الـ fibrin بيتكون لكن معادش عنده fibrin فى الدم تانى،

كإن عنده deficiency of fibrinogen فيجيله ما يسمى بالـ cryopercipitate

يبقى افتكره بقى علشان دوا جديد عرفت تركيبته وبالمرة عرفت إنه بيتحضر by freezing of plasma ، فيه 3 حاجات مهمين بقى:

أهمها الـ fibrinogen وأقل أهمية شوية الـ factor VIII و كمان الـvon willebrand factor ،

هيعالج مشاكل أهمها:

نقص الـ fibrinogen لأى سبب

ونقص الـ factor VIII فى الـendothelium

و الـ von willebrand factor فى الـ disease بتاعه .

10- **Desmporessin**:

آخر دوا بقى فى الـ systemic اسمه Desmporessin

هو بالاسم كده شبه مين؟ !شبه الـ**vasopressin** ،

- اللى هو إيه الـ vasopressin دا؟

هو anti-diuretic hormone ، الـ vasopressin دا يمكن نقوله فى الـ endocrine بسرعة

- هو بيعالج إيه الـ vasopressin دا؟

هو anti-diuretic hormone وفى قاعدة بقى إن شاء الله هنعرفها أهم استعمال لأى هرمون هو نقص الهرمون، يعنى لما يكون عندى deficiency of thyroid hormones بدى thyroxin ،

عندى deficiency جامد أو absolute فى الـ insulin بدى insulin ،

يبقى إمتى استعمل الـvasopressin ؟

لما يكون عندى نقص في الـ ADH الـcentral ،

يعنى الـ hypothalamus و الـ pituitary مش عارفه تطلع ADH ، اللى هو بيعمل مرض diabetes insipidus طبعاً،

أمال لو كان الـ insipidus دا nephrogenic ، يعنى الـ ADH ماشى شغال لكن الـ receptors و الـ kidney response مش حلوة كنت بعالجه بـthiazide ،

- و هنعرف إنه بيعمل V.C من اسمه كده صح vasopressin ،
- وليه بقى نوعين من الـ receptors واحد اسمه حاجة اسمها V1 و V2 وكلام كتير أوى .

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

-الـ :**Desmporessin**

•دا synthetic analogue دوا مصنع من الـvasopressin ،

اللى عايز اعرفه بقى إن لقوا إن:

•الـ Desmporessin دا بيـ activate factor VIII و بيـactivate von willebrand ،

•فعلشان كده ممكن استخدمه فى أمراض زى الـ haemophilia و مشاكل الـvon willebrand disease ،

•خلى بالنا بقى علشان لو مجتش فرصة تانية، إن الـDesmporessin دا مبيعملش V.C لإن هو بيشتغل على receptor مبيشتغلش على كل الـV receptors ، بيشتغل على الـ V2 بتوع الـkidney ، ماشى!

•يعالج الـADH deficiency

•بيتاخد بقى IV و SC و فى كتب كاتبه intravascular و intranasal و oral كل حاجة،

الـ vasopressin على فكرة مينفعش يتاخد oral لإنه polypeptide هيتكسر لو اتاخدoral ، دا بقى باعتبار إنه synthetic analogueبقى امتصاصه الى حد ما كويس.

Sclerosing Agents:

آخر حاجة بقى فى الجزء بتاع الـ coagulants حاجة اسمهاsclerosing agents

المقصود بيها أدوية لما احقنها ف الـ varicose veins تعمل inflammation وتعمل thrombosis وتعمل بعد كده permanent fibrosis،

يبقى لما تتحقن تعمل irritation جامد أوى فى المكان فتعملthrombophlebitis ، يعنى inflammation وthrombus ، بس مبديش فرصة بقى إن الجلطة دى ترجع ويرجع الـ vein يشتغل تانى أو الـ varicose vein دا يشتغل تانى، بعمل ما يسمى بالـ **permanent occlusion**،

•تفتكر إمتى هستعملها؟!

←طبعاً فى varicose veins بتحصل فى الـ lower limbs ممكن لو هى شكلها مشوه أوى وبتعمل complications ومش عايز أعمل فيها جراحة ممكن أحقن فيها المواد دى،

بتتحقن فى الـ oesophageal varices علشان أوقف النزيف بتاع الناس اللى عندهم بقى دوالى المريء, أكتر من اسم كده:

فى حاجة اسمها**Na morhuate**

ومركب تانى اسمه**Na ricinoleate**

وفى دوا اسمه**sylnasol**

دول كلهم أمثلة لما يسمى بالـ.sclerosing agents

-مرة على فكرة أنا فاكر جى سؤال على الـsclerosing agents ، سابوا الـ Blood كله وجابوا السؤال على الـ sclerosing agentsفمجتش عليهم بقى نحفظهم يعنى إن شاء الله

* لا هو ميعملشthromboembolism ، هو بيتحقن فى أماكن مفيش احتمال إن يحصل فيهاembolization ، هو لو بيتحقن فى الـ deep veinsكان ممكن، لكن بيبقى varicose veins غالباً superficial فميحصلش أبداً منها embolism

Hyperlipidaemia

-قبل ما نتكلم بقى على علاج الـHyperlipidaemia ، أفكركوا كده إن احنا عندنا الـ lipids اللى موجودة فى الـ blood مينفعش تبقى موجودة لوحدها صح، يعنى lipids transport هى عبارة عن water insoluble compounds مينفعش تمشى فى الـ plasma، علشان كده الـ lipids موجودة على شكل ما يسمى بالـ lipoproteins.

Definition:

إيه بقى الـ definition بتاع الـHyperlipidaemia ؟

يعنى إيه المقصود بالـHyperlipidaemia ؟ و دى كلمة مش صح أوى علمياً هو الأصح أقول**hyperlipoproteinemia**، بس المقصود منها فى الـ lipids كده إن فى ارتفاع فى الـblood ، فاكرين بقى إنتوا المركب الـ common structure بتاع أى lipoprotein، عبارة عنcore ، عبارة عن حشو الحشو دا فيه حاجتين حاجة بنسميها triglycerides ومعاها cholesterol esterهو مش" أو "هو الاتنين موجودين بس باختلاف النسبة،

يعنى هتلاقى فى حاجات إن المكون الرئيسى بتاعها الـ triglyceride و فى حاجات تانية أساس المكون بتاعها هو الـ cholesterol ester،

أمال من برا بقى فى حاجة اسمها envelope الغطا اللى برا عبارة عن phospholipids و عبارة عن free cholesterol أو يسموهde-esterified يعنى مهواش ester وبعدين البروتين بقى اللى بيسموه الـ Apo lipoprotein

-قبل ما نتكلم على أنواع الـ lipoprotein ،هى الـ Hyperlipidaemia هتبقى عندنا نوعين:

يا إما triglycerides هى اللى عالية فيسموها**hypertriglyceridemia** ،

يا إما الـ cholesterol هو اللى عالى الـ cholesterol esters فيسموها**hypercholesterolemia** ،

فى ناس عندها الـ triglycerides بس اللى عالية، وفى ناس عندها الـ cholesterol بس اللى عالى، وفى ناس مرزقة عندها الاتنين بيسموها**mixed Hyperlipidaemia** ،

مش مجالنا أوى إننا نعرف إن فى primary و secondary:

بس كلكوا متوقعين primaryمعناها مش عارفين سبب genetic predisposition و dietary habits ممكن يكون هو السبب، فى نوع تانى secondary Hyperlipidaemia وهوريك فى الكتاب أهم الأمراض اللى ممكن تعمل secondary Hyperlipidaemia

بس مين شاطر يفكرنى بالـ drugs اللى ممكن تعملhyperlipidaemia ؟

1-الـnon-selective beta blockers ، هى الـ beta blockers تعمل general بس more common مع الـ non-selective

2-الـ thiazide و الـ loop دى كانت أشهر الأدوية اللى كانت ممكن تعملHyperlipidaemia ،

لكن طبعاً احنا هنا هنتكلم على أمراض باطنة أمراض endocrine وغيره اللى ممكن تعملHyperlipidaemia ،

الـ alcohol لو كاس أو اتنين فى آخر اليوم ممكن يعدوا لكن لو فتحنا بقى شوية ممكن تعمل مشكلة.

-كتاب القسم بقى عندنا راسم لك الرسمة بتاعة الـ lipoproteins و الـ core و الـenvelope ، الصفحة اللى وراها بقى بدأ يتكلم على أنواع الـ lipoproteins هى دى على فكرة معتقدش إنها ممكن تيجى سؤال لكن لو فهمناها هتسهل علينا بعد كده إننا نفهم الـ drugsماشيه إزاى.

Types of lipoproteins :

-**1** فى عندنا النوع الأول من الـ lipoproteins حاجة اسمها الـ:**chylomicrons**

دى بتتصنع جوه الـ intestine الهدف الأساسى منها أو الوظيفة الأساسية إنها تنقل الـ triglycerides من الـ GIT to the liver، كويس يبقى اتجاهها ناحية الـ liver من الـ intestine والمكون الرئيسى فيها الـ triglyceride

-**2**الـ Very Low Density Lipoproteins الـ**:VLDL**

دى أساساً المكون الرئيسى فيها الـ triglyceride بتتصنع جوه الـliver ، وظيفتها إنها تنقل الـfats to the tissues ، يعنى تودى الـ fat دا أو تودى بمعنى أصح الـ fat دا لما هيتكسر يعنى توديه للـ tissues علشان يكون مصدر للطاقة يحصل oxidation of fatty acidsزى ما بيحصل فى الـ skeletal muscles أو فى الـcardiac muscle ،

والزيادة يتخزن فى الـ adipose tissue يحصل لهstorage into adipose tissue ، طيب نخلى بالنا إن الـ VLDL بالنسبة لى تساوى triglycerides و دى ممكن تبقى هى المشكلة إن أنا عندى hypertriglyceridemia يبقى عايز أحاول بقدر الإمكان أقلل مستوى الـ VLDL.

***الـ chylomicrons دى أقللها إزاى؟**

فيها دهون برده أقللها عن طريق إيه؟

←غالـــبـا **dietary** مـفـيـش دوا بـقـى بـيـشـتـغـل عـلـيـهـا هـى الـــفـكـرة كـلـهـا إن أنـا أحـاول أظـبـط الأكـل بـتـاع الـــعـيـان.

-إنتوا عارفين فى الـ plasma فى الـ endothelium أو فى الـ blood عموماً فى إنزيم اسمه lipoprotein lipase دا بيبتدى يكسر الـ triglycerides اللى جوه الـ Very Low Density Lipoprotein particles فيطلع منه free fatty acids هتروح زى ما قولنا على الـ adipose tissue تتخزن على شكلfats ، هتروح على skeletal muscles و heart علشان تدّىenergy وهيتبقى لى بعد ما يتفك جزء أو بعد ما يتكسر جزء هيتكون حاجة مش مهمة أوى اسمها Intermediate Density Lipoproteinsدى بقى حاجة من الاتنين يا الـ liver ياخدها تانى دى بقى يتصرف فيها يكسرها وغيره

-**3**والأهم من كده إنها هتدينى **Low Density Lipoproteins** لما يتفك منها الـ triglyceride لما يتكسر منها جزء كبير من الـ triglycerides،

هيبقى باقى لى المكون الرئيسى ساعتها هيبقى باقى لى الـcholesterol ، مش احنا قولنا كلهم فيهم الـ triglycerides و الـ cholesterol

إنت عمال تكسر فى الـ triglycerides هتلاقى الـ particle صغرت شوية الـ LDL دا شكلاً أو حجماً أصغر بس جواه cholesterol ester mainly،

دا يخوف بقى دا يقولوا عليه!bad cholesterol

← لإن دا الـــلـى هـيـروح عـلـى الـــ blood vessels ويـبـتـدى يـعـمـل مـا يـسـمـى بـالـــ atherosclerotic changes،

يبقى أنا لو عندى hypercholesterolemia الـهدف الأساسى إن أنا اشتغل على الـ LDL دا بس خلى بالـك قاعدة سهلة أوى كل ما كسرت الـ VLDL كل ما اتخلصت منه ممكن تقلل شوية الـ LDL وراه لإن الـ LDL جاى من الـ VLDL فلو قدرت تقلل تصنيع الـ VLDLيبقى إنت قدرت تتخلص إلـى حد ما من الـ cholesterol كمان، دا بالـنسبه للنوع الـتالـت الـلى احنا بنسميه الـ LDL

-**4**آخر نوع بقى اسمه الـ **High Density Lipoproteins** و High Density دا شايل cholesterol من فين لفين بقى؟ شايله من الـ tissues موديه على الـ liver فيقولوا عليه داgood cholesterol ، سمعتوا عن حاجة اسمها risk ratio بتاعه الـ atherosclerosis، إن أنا بقسم الـ VLDL على الـHDl ، لو الـ bad cholesterol عالـى و الـ good cholesterol قليل هلاقى الـ ratio كبيره و دا معناه احتمالـ عالـى للatherosclerosis ، الـعكس بقى كل ما قللت دا حسابيا وعليت دا و الـ ratio بتبقى غالـبا 2الـعيان دا protective يعنى معندوش risk أوى لـلـ atherosclerosis

Causes of Hyperlipidemia :

-آخر حاجة فى الصفحة دى اللى بنسميها الـcauses of Hyperlipidaemia ،

اتفقنا فى نوعين يا إما**hypertriglyceridemia** ، يا إما**hypercholesterolemia**

وكل واحدة فيهم يا إما **primary** يا إما **secondary**

*** يعنى فى أمراض ممكن تعلّى الاتنين:**

-1يمكن أشهرها الـ:**hypothyroidism**

هتلاقيه مرة كاتب myxoedema ومرة كاتب hypothyroidism والاتنين واحد مش كده الـ hypothyroidism فى الأطفال و بيقولوا عليه ف الكبار myxoedema

-2الـ **hypopituitarism** برده من الحاجات اللى ممكن تعلى الـ cholesterol و الـ triglycerides

-3أمراض فى الكِلية بيسموها**nephrosis** ، المهم مشاكل الكلية ممكن تعمل hypertriglyceridemia و hypercholesterolemia

-4وخلى بالك من **الـexcessive corticosteroids intake** ، الناس اللى بتاخد corticosteroids كتيره برده يعلى الاتنين يعلى الـ triglycerides ويعلى الـ cholesterol

***الحاجات بقى اللى تعلى الـ triglycerides لوحدها**

هتلاقى مكتوب الـ**diabetes**

و هتلاقى مكتوب الـ **oestrogen**

-لكن الحاجات الـ common إنت عرفتها بقى برده اقراها بسرعة كده لو حد فى الشفوى زنقك ولا حاجة إيه اللى بيعمل risk factorأو إيه هى الـ secondary causes

-هو أنا عرفت عيب الـ cholesterol العالى بيعمل لى **atherosclerosis** و الـ atherosclerosis دا وراه مشاكل بقى الـ aggregation of plateletsو thrombus و atheroma دى تفرقع جوه الشرايين وقصة طويلة

-إيه عيب الـhypertriglyceridemia ؟!

يعنى إيه خوفك من إن تبقى الـ triglycerides عالية؟

←بتعمل حاجة بعيده شوية عن تفكيركم بتعمل**acute pancreatitis** يعنى الحاجة اللى تخوفك أوى وبتلاقى ساعات الدهون بتترسب كده تحت الجلد مش مشكلة حاجة اسمها # لو فاكرينها بتلاقى حتت صفرا عند الجفون مش مشكلة دى حاجة يعنى جمالية شكلية ،

لكن الحاجة اللى تخوفك أوى من الـ triglycerides العاليه إنها ممكن

تعمل ف أى وقت من الـأوقات acute pancreatitis تشخيصها صعب وعلاجها صعب ف عشان كده دايما عايزين نظبط الـ triglyceride للسبب دا.

Hypolipidemic drugs

-نبص بقى على الـأدوية اللى بتتاخد فى علاج الـ Hyperlipidaemia

Staitns

أول مجموعة فيهم اسمها مجموعةstatins ، كل الـاسامى الـعلميه بتاعتها هتلاقى آخرها statin دى، هو اسمهم الـحقيقى بقى-3 hydroxy3-methoxyl glutaryl coA reductase inhibitors،

الـ statins أحسن بكتير لكن لازم تعرف دا لإن دا الـ mechanism بتاعته، كتاب الـقسم مديك أمثلة إنت مش محتاج على فكرة تحفظهم أوى إنت ممكن تحفظ واحد أو اتنين كده كمثال لكن هو فى عندنا مثلاً simvastatin دا قديم شوية، lovastatin و pravastatin،

الـجداد شوية الـ atrovastatin خلى بالـك منه فيه حاجة مختلف شوية و الـrosuvastatin ،

الاتنين دول جداد ومختلفين عن الأدوية الـقديمة شوية، دى الأسامى بتاعة الـمجموعة الأولى.

Pharmacokinetics:

Absorption•:

الـمجموعة دى **well absorbed orally** are بتتاخدoral ،

طب تعالـوا نفتكر حاجة كانت موجودة فى الـبيو زمان

يعنى هو الـ cholesterol formation دا بيحصل صبح ولا بالـليل ولا طول الـيوم؟!

الـ cholesterol synthesis دا من الـحاجات الـلى كان ليها**diurnal rhythm** ، يعنى كان يزيد أوى بالـليل،

معظم الأدوية الـلى احنا سمعناها دلوقتى دى الـ t1/2 بتاعتها قصيرة من ساعة لـ 3 ساعات يعنى لو أنا لو أخدت الـصبح قرص منهم هنيجى على بالـليل الـلى هو معاد تكوين الـ cholesterol مش هيكون موجود فى الـدم، فكان فى قانون زمان مهم أوى إن كل الـ **statins should be given at bed time**، بالـليل علشان تشتغل فى الـفترة الـلى بيتصنع فيها الـcholesterol ،

الـ **exception** الـلى عندى بقى الاتنين الـلى أنا قولتلك أحفظهم دول الـ **atrovastatin** و الـ**rosuvastatin** ، الـ they have long t1/2، معرفش بقى13 أو 15 أو 17 عدد الـساعات بتاعة الـ t1/2 بتاعتهم، مفيش مشكلة أقدر أخدهم فى أى وقت أخدهم الـصبح مش غلط لإنهم هيفضلوا موجودين ف الـ blood لحد ما يبدأ يتصنعcholesterol ،

يبقى كده أول حاجة فى الـ absorption الـ timing بتاع الـجرعة أو الـ administration بتاعهم.

• **Distribution**:

كتاب القسم مش كاتب distribution هو مش واضح يعنى فيه الـ distribution

بس أنا عايز أقول لك 3 حاجات مهمين أوى:

1- they can cross the placental barrier

طيب إيه الأهمية من كده؟!

هم هيمنعوا تكوين الـ cholesterol زى ما هنعرف إن شاء الله دلوقتى بيمنعوا الـcholesterol synthesis ، فيبدأ يحصل depletion of cholesterolفى الـfoetus ،

إيه رأيك فيها دى؟!

خطر جداً هتأثر بشكل كبير أوى على الـdevelopment of the foetus ، يبقى قانون مهم أوى ممنوع استعمال الأدوية دى فى الـ pregnancyمش خايف من التشوهات يعنى شكل مشوه، أنا خايف من تأثير الأدوية اللى بتقلل الـ cholesterol على الـ growth and development of the foetus .

* الـ diurnal أنا عارف إنها مش مظبوطة صح علمياً، بس هو عايز يقول لى إن هى مش طول اليوم يعنى مش صبح وليل، هى صح تسمى nocturnal أدق يعنى، لكن diurnal ماشى الحال فاكرين برده الـ corticosteroids كان يقول لك ليها diurnal rhythmعلشان بتبقى الصبح أعلى من بالليل هى المقصود بيها إنها مش during the day

-**2**النقطه التانية فى الـ:distribution

إنهم**they are very highly bound to plasma proteins**

بمعنى إيه الـ very highly bound دى يعنى يزيحوا ولا يتزاحوا؟!

أنا كان عندى الـ warfarin كان very highly bound بس كان بيتزاح،

الأدوية دىcan displace other drugs ، الأدوية دى ماسكة أوى على الـ plasma proteins وتقدر تزيح أدوية تانية،

أشهر دوائين بيتزاحوا:

الـ oral anticoagulant اللى هو الـ warfarin و oral hypoglycaemics هنسمع إن شاء الله فى علاج السكر عن أقراص بتتاخد علشان تطلع insulin فى الجسم لو أخدت منها جرعة عالية كأنك أخدت overdose of insulin فيحصل hypoglycaemia،

قول لى بقى عيان بياخد statin وبياخدwarfarin ؟!

أنا عارف الـ statin هيزيح الـwarfarin ،

الـ warfarin اللى كان bound يتحول لـ free يبقى كأنك أديت overdose يبقى لازم أقلل الجرعة ، طيب واحد بياخد statin مع oral hypoglycaemicدا يحصل له إيه؟ hypoglycaemia

ويدخل فى غيبوبة منك يبقى**you have to reduce the dose of oral hypoglycaemic**

-3هو بينزل كمان مع الـ **breast milk** يعنى نقدر نحطها فى الـ secretions هو من الـحاجات الـلى ممكن توصل بتركيز كويس للـbreast milk ،

الـطفل الـلى هيرضع دا هياخد الـدوا فيقلل عنده الـ cholesterol synthesis فيأثر على الـ development بتاعه

*** يبقى مين ممنوع ياخد الـstatins ؟**

مبدئيا كده الـ pregnancy و الـ lactation لنفس السبب.

Metabolism and Fate•:

الـجزء بتاع الـ fate أو الـ metabolism الـدوا دا لما بتاخد oral أول حاجة هيعدى عليها إيه؟ الـliver ،

خلى بالـك هو مكتوب فى الـكتاب الـ!first pass effect

هى الـ first pass effect دى بتفهم منها إيه لما تسمعها؟

إن برده اتكسر فى الـ liver لما يعدى، هو الـمقصود هنا الـ first pass effect الـدوا لما بيعدى على الـ liver بيحصل له extraction by hepatocytes،

يعنى خلايا الـكبد تاخد الـدوا جواها ودا مكان شغل الـدوا زى ما هنقول دلوقتى، علشان كده الـدوا دا الـ main site of action بتاعه فى الـ liver الـلى هو extracted فى الـمكان دا،

صحيح هيتكسر بعديها ويدى metabolites تنزل فى الـurine ، بس خلى بالـك إن first pass مقصود بيها هنا إن تركيزه هيبقى عالـى أوى أوى جوه الـ liver cells و دا الـلى بيسموه **first pass extraction**

-خلاص عرفنا الـ fate بتاعه هيحصل لهmetabolism و بينزل فى الـ urine وشوية فى الـ bile و الـ breast milk

-نفتكر إن الـخطوة الأولى فى تصنيع الـ cholesterol يعنى لو دى خلية كده من خلايا الـ liver ،فى عندنا هنا precursor اسمه كده برده **3-hydroxylmethylglutaryl-CoA** دا بيتحول عن طريق إنزيم اسمه كده 3-hydroxylmethylglutaryl-CoA reductase،

أنا الـلى اعرفه بقى إن بعد الـ mevalonic acid فى حاجات كده فى الـنص متهمنيش أوى بس فى الـآخر بيتصنعcholesterol ،

أنا الـلى عايز أعرفه الـخطوات دى إن أنا عندى precursor عن طريق الـ reductase بيدينى mevalonic acid ودا بعد كده بيدى الـcholesterol ، **الـ reductase دا بيقولوا عليه the rate limiting أو the rate controlling step يعنى دى أهم خطوه ف خطوات تصنيع الـ cholesterol**

Mechanism of action

-الأدوية دى بقى بتشتغل إزاى فاكر طريقه شغل الـwarfarin ؟

كان شبه الـ Vitamin kفى الـكِلية فكان بيـ compete مع الـ Vitamin k على الـreductase ، بحيث إنه منع شغلانة الـ reductaseالأساسية إنه يدينىactive form

-1نفس الـقصة بالـظبط مجموعة الـ statins كيميائياً شبه الـ **HMG-CoA** شبهه فى الـكيميا فيبتدوا يعمل بينهم**competition** ، إنت ف الـنهاية منعت الـشغل الـرئيسى بتاع الـreductase ، قللت الـ mevalonic acid قللت إلــى حد كبير أوى cholesterol synthesis- الـ competitiveغالـباً بيبقى(.**reversible**)

-هيبدأ الـ cholesterol جوه الـ hepatocytes يقل، الـ cholesterol هيبتدى يقل بقى فاللـى طالـع على الـ blood قليل،
لما تبدأ خلايا الـكبد يقل جواها الـ cholesterol عايزة تجيب cholesterol من الـدم عايزة تعمل نوع من الـ compensation كده
لإن جواها الـcholesterol depleted ، فعايزة تسحب cholesterol من الـدم تسحبه إزاى بقى؟
فى عندنا حاجة اسمها **الـLDL receptors** ،
وخلى بالـك إن كلمة receptor هنا مش مقصود بيها إن الـ cholesterol بيشغل على الـ receptor دا، دا الـمقصود بيها إن الـ receptorدا بيعمل uptake لـ cholesterol من برا الـخلية لجوه الـخلية،
يبقى once إن بدأ الـ cholesterol جوه الـ hepatocytes يقل يحصل حاجة سهلة اسمها up regulation
تبتدى الـ hepatocytes تطلع عدد كبير من الـ LDL receptors على الـسطح، الـهدف من الـ receptors دى مش إن أنا أنشط شغل الـ cholesterol خالـص الـهدف منها إن أنا أعمل uptake أسحب الـ cholesterol من برا لجوه الـhepatocytes ،

-2يبقى أنا مع الـوقت الـ cholesterol بيقل بطريقتين:

*منعت تكوينه أصلاً جوه الـ liver فالـمكوّن الـلى طالـع الـلى هو الـ lipoprotein الـلى فيه الـ cholesterol ester بدأ يقل
*وحتى الـلى موجود فى الـ blood عمال أسحبه جوه عمال أدخله جوه الـ hepatocytes وبالـتالـى بعمل decrease of blood cholesterol

- يبقى أول ما تسمع كلمه statin يبقى هو بيشتغل mainly على إيه ياترى الـ LDL و لا VLDL ولا بيشتغل على إيه؟!
  ←mainly الـ LDL أساس شغله،

-3بطريقه مش مفهومة الـى حد كبير لقوا إن هو **بيقلل شوية الـ VLDL** بس دا مش الـحاجة الـأساسية، الأساس فى شغله إنه يقلل الـ LDL، لكن هو لقوا إحصائياً كده ومع الـنتايج والـعيانين لقوا إنه بيقلل كمان الـVLDL

-4يعنى كأنه **بيقلل cholesterol وبيقللtriglycerides** ،
بس لما أحب أكتبه غالـباً بكتبه علشان الـلى عنده hypercholesterolemia ،

-5برده حاجة شبه إحصائية كده بيعلى كمان الـ **HDL may increase** أو in some patients بيقول لك may increase the HDL، يبقى الـدوا دا جميل زود الـ good cholesterol و قلل الـ bad cholesterol وقلل شوية كمان الـ triglycerides

6- **pleiotropic Action:**

الـمجموعة دى بقى من الأدوية من حوالـى 10 سنين أو أقل كل يوم تسمع الـ statins بتعمل حاجة جديدة!
بجد كل يوم تسمع:

- الـ statins ليهاanti-inflammatory action ،
- و الـ statins بتمنع الـ platelet aggregation وبالـتالـى بتشتغل كانهاanti-thrombotic ،
- و الـ statins تنشط الـfibrinolysin ،

• و الـ statins تعمل حاجة اسمه neo-vascularization يعنى تزود الـformation of new blood vessels in tissue ،

• و الـ statins ليها immunosuppressive action ،

فالكلام دا طبعاً إلى حد كبير صح!

بس هو معظم شغلهم على الـ endothelium هل ياترى دا مرتبط بشغلهم على الـ cholesterol و لا حاجة مختلفة؟

دى عليها خلاف فى كتاب القسم مسمى الـ action دى **pleiotropic** مجموعة من الـ action قد تكون not related لشغلهم على الـcholesterol ،

وقولتلك بقى أمثلة يحسن الـ endothelial function والمثال دا على فكرة من الحاجات المهمة أوى

• لو هو سليم مش بيمنع بس الـ aggregation دا بيمنع كمان الـ atherosclerosis و حاجة اسمها oxidative stress وكلام كبير كده،

• بيمنع زى ما قولتلك الـaggregation ،

• بينشط الـfibrinolysin ،

• بيكونblood vessels ،

• بيعملimmunosuppression

فبرده لما تيجى تتسأل على الـ statins لازم تقولها بقى اللى هى مجموعة الـactions ، بيقولك إن الـ actions دى ممكن تبقى relatedأو لا لشغله على الـ cholesterol وسميناها pleiotropic وأدّى أنا بقى أمثلة على الـ endothelium و الـ fibrinolysinوغيره.

* -هو الموضوع كبير بس أول ما ظهر منهم حاجات كانت جاية منplant origin ، لكن اللى موجود فى الطب حاليا كله تقريباً syntheticبالذات الجداد،

فى بعضهم prodrugs وفى بعضهم لازم يحصل له activation و فى بعضهم active على طول

Uses

-بيعالجوا إيه بقى؟!

بيعالجوا أساًسا الـ**hypercholesterolemia** ،

-ينفعوا ف الـ**mixed Hyperlipidaemia** ؟

مش وحشين ممكن أديهم لو عندى دا عالى ودا عالى باعتبار إنهم بيقللوا شوية الـ VLDL مع الـ LDL.

Adverse effects

- الكتاب كاتب بشكل يخوف الـ**hepatotoxicity** ، فأنت ييجى فى ذهنك كده إن الأدوية دى بتدمر الكبد، الكلام دا مش مظبوط!

الأدوية دى بتعمل نوع من الـ liver dysfunction ساعات يقولوا عليها **liver insult** يعنى بتجهد الـ liver شوية لكن مش من أول ما باخدها كده هيحصلliver damage ،

لو كتبت فى الإمتحان hepatotoxic ماشى بس فى الشفوى لو قولت لأى حد hepatotoxic دى ممكن يتخض يعنى

←هو اللى بيحصل إيه إنهم بيبتدوا يعلوا الـliver enzymes ، وعلى فكرة فى أدوية كتيرة أوى فى الطب بتعمل كده، العيان ياخدها فالـ liver enzymes بتعلى،

مسموح إنها تعلى الـ liver enzymes لتلت أضعاف،

لو عليت الـ liver enzymes عن 3 اضعاف معناها إننا بدأنا فعلا ندخل فىliver damage ، يبقى أنا بعمل إيه فى العيان دا؟

يبقى أى واحد بياخد statin بقول له كل 6 شهور أعمل لى liver enzymes وأبص على الـ liver enzymes أخبارها إيه بقى،

وعلى فكرة بيبقى فىrange ، يعنى لو قولت لك الـ transaminases الـ ALTو الـ AST لو هو الـ range بتاعهم من150 لـ) 200 دا طبعاً مش صح يعنى بس مجازاً (لو هم 3 أضعاف الرقم دا، يعنى لو عاليين عن 600يبقىyou have to stop ، يبقى دا من الحاجات المهمة أوى والـ follow upمهم جداً .by liver enzymes

- عيب العضلات الـ skeletal muscles يعمل **weakness** أو**muscle damage** ، بيعمل حاجة اسمها myositis ،inflammation of the muscles

تلاقى العيان يجيله وجع كده ومش قادر يعمل مجهود، بس أسوء حاجة بيعملوها حاجة اسمها **rhabdomyolysis** يعنى يعملوا lysis (destruction) of the muscle fibres فهييجى العيان يشتكيلك بـ pain و weakness ومش عارف إيه،

لكن أهم حاجة لو حصل rhabdomyolysis هيبدأ الـ myoglobin ينزل فى الـurine ،

إنت كسرت الـ muscle fibres فيبدأ الصبغة بتاعتها بقى الـ myoglobin تنزل فى الـurine ، فيخلى لون الـ urine أحمر أو بنى غامق، هو مكتوب فى الكتاب **dark red or cola colured urine** كنا زمان نقول عليها لون الشاى، يمكن دلوقتى مبقاش الشاى مشهور أوى بقت الـ cola أشهر فيقولكcola coloured ، دا معناها بقى إن حصل ،rhabdomyolysis

طيب هو لازمfollow up ،

أنا مش هستنى أما الـعيان يتدمر عنده الـskeletal muscles

إنتوا عارفين الـ muscles بيطلع منها enzyme اسمه creatine kinase الـ**CK** ،

هعمل برده follow up للـ CK دا، لو برده عِلِى عن 3 أضعافyou have to stop the drug ، يبقى فى عيبين مشهورين أوى ف الـ. statins

- هو فى عيب احنا قولناه لو تحبوا تزودوه يعمل إيه فى الـ**growth and development** ؟

  فى الـ neonates و during lactation و فى الأطفال حتى **بيقل،**

  فدا من الـعيوب الـمهمة أوى، علشان كده لو حصل Hyperlipidaemia فى الأطفال تبقى مشكلة ممكن تبقى primary أو genetic أو familial زى ما بيقولوا عليها فبخاف أدّى الـ statins علشان هيأثر على الـنمو بتاعه.

  مبيفرقش أوى يعنى ملاقوش إنه بيعمل مشاكل recurrent infections ولو حصلت هنبتدى ندور جايز يكون الـسبب هو الـstatin

- بيُقال للى يحب يعرف يعنى إن معظم الـ**statins are hepatic microsomal enzyme inhibitors** ، يعنى هم نفسهم يقللوا تكسير الأدوية الـتانية، فممكن لو اديتهم مع warfarin أو## oral hypoglycaemic drugs

: Drug interactions

-الـأدوية دى بتعمل إيه؟!

بتـ displace other drugs from plasma proteins أهمهم الـ warfarin و الـoral hypoglycaemic ،

يُقال بقى إن معظم الـstatins are hepatic microsomal enzyme inhibitors ، يعنى هم نفسهم يقللوا تكسير الـأدوية الـتانية، فممكن لو اديتهم مع warfarin أو oral hypoglycaemic يعملوا toxic effect لسببين زاحوهم عن الـ plasma proteinsوقللوا الـ excretion أو الـ elimination بتاعهم. by the liver

* -الـ enzymes ملهاش علاقه بخلية الـكبد نفسها يمكن لو حصل inflammation reaction أو damage بتبتدى نطلع ما يسمى بالـ transaminases تبدأ تطلع فى الـblood ، هى الـمفروض بتطلع بجرعات صغيرة،

لو بدأ يحصل هنا reaction أو damage هتبتدى تطلع بكميات كبيرة،

الـ liver enzymes مش مقصود بيها الـ hepatic microsomal مقصود بيها الـ. transaminases

Contraindications

-الـ contraindications طبعاً كتاب الـقسم مركز أوى على الـ **pregnancy** و الـ **lactation** صح طبعاً الـكلام100% ،

الـكتب الـتانية زى ما قولتلك بتقول معاُهم الـ **children** بيبقىcontraindicated in children ،

و **liver dysfunction** صح ولا لأ؟!

لو الـ liver أصلاً بايظ أخاف إن أنا أدى مجموعة الـ statins ممكن تؤدى فعلا ساعتها الـى hepatotoxic effect.

Niacin

-المجموعة التانية فى علاج الـ Hyperlipidaemia هى الحقيقة دوا واحد اسمه الـNiacin ،

الـ Niacin دا عبارة عن Nicotinic Acid، واحد من الـ water soluble vitamins لو احنا فاكرين يعنى

Pharmacokinetics:

الـ Niacin دا سيبك من الـ kinetics مفيهاش حاجة خالص مهمة غير إنه بيتاخد**oral**

Pharmacodynamics:

ركز بقى على الـ Pharmacodynamics بيشتغل إزاى وبيعمل إيه بقى على الـ cholesterol وعلى الـ triglycerides

*بس معلش من باب الغلاسه كده هو الـ:**statins**

•بيشتغلوا إزاى بقى؟

←بيـ compete مع الـ hydroxymethylglutaryl-CoA على الـreductase ،

فيمنعوا الـ mevalonic acid اللى هى الخطوة الأولى فى تكوين الـcholesterol ،

فقلل تكوين الـcholesterol ،

عملوا إيه كمان؟

←لما بدأ يقل الـ cholesterol جوه الـ hepatocytes بدأ يحصل up regulation الـ LDL receptors، فتبدأ تاخد cholesterol from blood to the liver ،

←بيشتغلوا mainly على الـ liver ليه؟

الـ main site of action هو الـ liver علشان الـextraction

←يعملوا إيه على الـ VLDL و الـ LDL و الـ HDL ؟

أهم حاجة قللوا الـLDL وقللوا شوية الـ VLDL وممكن يعلوا شوية الـ HDL

←و الـ pleiotropic اللى احنا قولناه دا

•أشهر عيوبهم:

←الـ liver impairment أو dysfunction أو toxicity ماشى أتابعه لو على upper limit

عن 3 أضعاف

← الـــ muscles هيعملوا myositis, myopathy والأسوء من كده الـrhabdomyolysis ،

هعرفه عن طريق:

الـ CK عمال يعلى،

وطبعاً أعراض بقى زى الـ muscle pain و fatigue و الـ urine الملون دا

•أهم drug interaction فى الـ:statins

← إنه بيـــ displace other drugs

-الـ Niacin بقى أما نتكلم عليه طريقة شغله لقوا إن ليه specific receptor اسمها **Nicotinic Acid Receptors**

أنا مش عايز الـخبطك بس فاكرين حاجة اسمها nicotinic receptors من غير كلمة acid دى، اسمهم nicotinic بس لكن دا بيشتغل علىnicotinic acid receptors ، ملهمش أى علاقه ببعض خالص

-تعالى نبص بقى دا بيشتغل فين:

دا بيشتغل تقريبا على 3 أماكن:

الـ (statins) كان ع الـliver mainly

دول بيشتغلوا على الـ liver و على الـ adipose tissue وعلى الـ blood أو الـplasma

-يعملوا إيه بقى؟؟

- بيجوا فى الـ:**liver**

يمنعوا الـ synthesis والـrelease of VLDL ،

أهم حاجة يمكن بيعملوها بيخلى الـ liver ميطلعش أصلاً الـVLDL

طيب يعملها إزاى بقى؟

هو علشان يصنع الـ VLDL دا محتاجين glycerol ومحتاجينfatty acids ، معرفش سمعتوه قبل كده فى الـبيو ولا لا هو اسمهdiacylglycerol acyltransferase 2 ،

هم الأدوية بتاعتنا دى لما بتشتغل على الـ receptor دا بتعمل inhibition للإنزيم دا، وأعرف اسم الإنزيم لإن هو جديد مكنش مكتوب فى كتبنا السنين اللى فاتت فإن شاء الله تتسأل عليه بقى هو بيسموه diacylglycerol acyltransferase 2 .

- فى الـ:**adipose tissue**

بيمنع إن يحصل lipolysis للـstored triglycerides ،

طيب أنا استفدت إيه من الـخطوة دى؟

أنا أما بكسر الـ lipids أو الـ triglycerides هنا بتدينى fatty acids و الـ free fatty acids بتروح على الـ liver علشان تصنعVLDL ،

يبقى أنا لما منعت الـ lipolysis منعت إن يتكون free fatty acids وبالتالى مخليتش الـ free fatty acids تروح على الـ liver وتصنع. triglycerides

- آخر حاجة بقى على الـ:**blood**

بيعمل activation of lipoprotein lipase فيكسر الـ VLDL اللى موجودة فى الـplasma

-

*يبقى هو بيمنع حاجتين وبينشط حاجة:

•بيمنع تصنيع الـ triglycerides فى الـ liver اللى هو الـ VLDL يعنى عن طريق إنه يوقف الإنزيم دا diacylglycerol acyltransferase 2،

•وفى الـ adipose tissue يمنع الـ lipolysis فيقلل الـ free fatty acids المطلوب للـ liver علشان يصنع triglycerides،

•و فى الـ blood بقى ينشط الـ lipoprotein lipase علشان يكسر لى و يعملى removal أو elimination of triglycerides from blood .

***هيعمل إيه بقى net result أهم حاجة عملها إيه؟**

←أهم حاجة قلل الـVLDL

***سؤال بقى للناس اللى متابعه هو هيعمل إيه ف الـLDL ؟**

←هيقلله ،

ليه بقى؟!

ما الـ LDL دا جاى من الـVLDL ، يبقى لو الأساس قليل يبقى اللى طالع منه برده قليل،

هو برده هيقلل شوية الـ Low Density Lipoproteins بس الـ main action بتاعه علشان متنساش على الـtriglycerides ،

ويُقال زى ما قولنا كده مع الـ statins إنه may increase in some patients الـ HDL،

يبقى الدوا دا أساساً بيعالجhypertriglyceridemia ،

و الـــ statins أساساً تعالـــج hypercholesterolemia
لكن ميمنعش إن هم برده بيشتغلوا على المشكلة التانية لو الـ triglycerides عاليه هنا أو الـ cholesterol عالى مع العيان .

-دا كان بالنسبه للـ action أو الـ mechanism of action

Uses

مكتوب بقى فى الاستعمالات الـ **mixed Hyperlipidaemia**

Adverse Effect:

الـ adverse effect مختلفة كتير أوى عن اللى فات، اللى فات مكنش ليه عيوب كان liver و muscles واحنا أفتينا إنه بيقلل الـ developmentفى العيال

- الدوا دا برده يعمل مشاكل فى الـ liver بس مهياش hepatotoxicityهو عبارة عن **liver insult** أو **liver dysfunction**

  ونفس القاعدة هيعلى الـtransaminases ، فلازم أعمل له follow up وأوقف،

  نفس الكلام لو علّى الـ transaminases لـ 3 أضعاف عن الـupper limit

- أمال إيه بقى الجديد!

  الدوا دا يقال إنه بيعمل **release of prostaglandins**

  بيزود الله أعلم الـ synthesis ولا الـ release ولا إيه المهم إنه بيزود الـprostaglandins ، فيزيد أوى الـ prostaglandinsفى منطقة الـ face و الـ neck فتعمل VD و حاجة بيسموها الـ**flush** ، دايما العيان اللى بياخد Niacinأسوء حاجة بتضايقه أوى أوى إنه يحس إن وشه أحمر كده وسخن و)زنهر (زى ما بيقول للعيان بتاعنا،

  يبقى حلها إيه بقى بما إنها جايه منprostaglandins ؟!

  يبقى حلها الـasprin ، يبقى دايما بنقول للعيان كده قبل ما تاخد قرص الـ Niacin بربع ساعة بنص ساعة خد قرص الـ asprin،

  يبقى أنا منعت إن يحصل الـ prostaglandins formation و مشكلة الـflush ، ساعات بيحصل معاها شوية هرش كده برده ممكن تقف عن طريق إن أنا امنع الـprostaglandin formation

  .

- بيُقال إن الـدوا دا **بيزود الـ histamine release فى الـGIT**

يعنى هو طلع prostaglandins وطلع فى الـ GIT الـ histamine يبقى عمل إيه؟

صح يزود الـ motility شوية،

أقوى حاجة بتطلع حمض فى المعدة هو الـ histamine على الـH2 ، فممكن يعمل hyperacidity و يعملgastritis ،

*علشان كده فى كتب كاتبة إنه ممنوع فى الناس اللى عندهم ulcer أنا عارف إنها مش مكتوبة فى كتابنا لكن هى منطقية جداً اللى بخاف منه إنه بيـ release الـ histamine فممكن يعمل مشكلة فى الناس اللى عندهمpeptic ulcer

- **بيعلى الـuric acid**

هو الـدوا داnicotinic acid ،

إنتوا فاكرين زمان فى الـ diuretics كنا بنقول إن الـ uric acid دا هو بيحصل له secretion هو بيحصل له أكتر من حاجة بيحصل له secretion و filtration وreabsorption ،

ويمكن زمان سمعت فى الـ general إن فى transport system for basic compounds و transport system for acidic compounds،

لما أدّى 2 acidic compounds مع بعض بيتدى يحصل**competition** ،

فاللى يحصل إن الـ nicotinic acid هو اللى ينزل فى الـurine ،

ويفضل الـuric acid retained in blood

عارفين ليه الـ thiazide و الـ loop بيعلوا الـ: Uric Acid

نفس الفكرة ينزلهم فى الـ lumen of the nephron و الـ carrier دا متعود أصلاً إنه يشيل uric acid فهو هيحصل بينه وبينهمcompetition ،

و النتيجة هم نزلوا ودى مطلوبة زى ما قولنا قبل كده كـ diuretics لكن على حساب إنهم بيعملوا retention of uric acid،

يبقى هيحصل إيه ف العيان؟!

هيحصل hyperuricemia مبدئياً،

و الـ hyperuricemia لو حصل معاها presipitation of uric acid فى الـ joints يبقى اسمها**gout** ،

يبقى تخاف من الدوا دا برده فى الناس اللى عندهاgout ،

يعنى فى ناس بتقول contraindicated فى الـ gout و الـhyperuricemic patients

دا بالنسبه للعيوب الـ specific أوى بتاعة الدوا دا

- فى كتب كاتبه إنه بيعمل **glucose intolerance** كانت مكتوبة فى كتابنا السنة اللى فاتت وشيلناها أنا برده مبقاش فاهم أوى بنحط ليه وبنشيل ليه بس هم فاهمين،

هو لقوا إن هو فى بعض الحالات ممكن يعمل ما يسمى بالـ glucose intolerance أو يقولوا عليها **insulin resistance**،

فيضايق إنهى عيان؟

الـdiabetic ، ساعات فى الناس اللى عندهم سكر بما إنها مش مكتوبة بقى فخليها للى يحب يعرف.

Drug Interactions:

-الـ drug interactions مكتوب عندنا إن:

الـ Niacin بيزود الـaction of anti-hypertensive drugs ،

أنا الحقيقة معرفتش ليه بقى أنا حاولت إن أنا اقول لكم سبب ليه لما بدى Niacin مع دوا ضغط شغل دوا الضغط بيزيد،

ففى حد من الناس اللى بتفهم يعنى قالى اقتراح أنا مش عارف الحقيقة هو صح ولا لا،

اللى هو الـprostaglandin!

إنتوا عارفين إن فى جزء كبير من شغل أدوية الضغط سببه stimulation of prostaglandin synthesis ، الـ beta blockersكانت بتعمل كده، يُقال إن الـ thiazide بتعمل كده،

فجايز يكون دا التفسير إن هم زودوا الـ prostaglandins و الـ prostaglandins هنا طبعاً مقصود بيها vasodilatation زى ما عملت flush كده فوسعت الشرايين شوية فعملت hypotensive effect والله أعلم

تعمل إنت إيه بقى؟

تظبط جرعه الـ anti-hypertensive ممكن نقللها شوية علشان ميحصلش. hypotensive action

دا بالنسبه للـdrug interaction

أنا زى ما قولت لك مش كاتبcontraindications ، اللى يحب يألف هيكتب:

peptic ulcer و hyperuricemia و gout وممكن diabetes كمان حتة الـ glucose intolerance دى

Fibrates

-المجموعة التالتة مجموعة اسمها الـ fibrates أو يسموها الـ**fibric acid derivatives** ،

اللى موجودين عندنا فى الكتاب الحقيقة اسمين:

دوا اسمه **fenofibrate** ودوا اسمه ظريف**Gemfibrozil** ،

كان عندنا واحد زمان شوية اسمه clofibrate دا اتسحب من السوق معادش موجود باقى بس الدوايين دولfenofibrate و الـ Gemfibrozil

Pharmacokinetics:

كتاب القسم برده كاتب فى الـ kinetics كاتب باختصار كده

Absorption•:

← إن **orally** they are well absorbed

←وبيزيد امتصاصهم مع الأكل، يعنى لو أخدتهم مع الأكل يمتصوا أحسن من ما يتاخدوا على معدة فاضية،

فى أدوية كده قليلة أوى فى الطب يمكن تبقى محتاجة شوية fatty medium محتاجه شوية secretion شوية acidity أو. motility

Distribution•:

أنا اللى يهمنى الـdistribution

هما زى الـ **statins** بيعدوا الـplacental barrier

وبيبقوا highly bound to plasma proteins ،

ويمكن دا الجزء الأهم إنهم they are highly bound to plasma proteins بمعنى they will displace نفس الأدوية الـ oral hypoglycemics والـ oral anticoagulants

Pharmacodynamics:

تعالى بقى بص على الـPharmakodynamics

إنت إن شاء الله أما تروح كده تعمل جدول مقارنة مابين الـ 4 مجموعات بتوع الـ Hyperlipidemia.

-الـ statins بيشتغلوا إزاى وبيعملوا إيه؟

←بيشتغلوا by inhibition of HMG-COA reductase علشان هم شبه الـــ HMG-CoA ،

←وبيمنعوا أول خطوه و أهم خطوة فى تصنيع الـ cholesterol اللــى هى خطوة الـــ mevalonic pathway ،

←الــحاجة الــتانية اما بدأوا يقللوا الـ cholesterol بدأوا up regulation لـلـ receptorsعلى الـ hepatocytes فبدأوا يعملوا more extraction لـلـ cholesterol from

blood،

قللوا أوى الـLDL

قللوا شوية الـVLDL

يمكن يعلوا شوية الـ HDl

-الـ nicotinic acid اشتغل إزاى وعمل إيه؟

←اشتغل على الـ nicotinic receptors أو الـnicotinic acid receptors ،

←وعملوا inhibition of triglycerides synthesis و release فى الـ liver الإنزيم اللى قولنا عليه دا،← وعملوا inhibition of lipolysis فى الـ adipose tissue مبقاش عندى fatty acids أودية للـliver ، ← وعملوا activation للـ lipoprotein lipase فكسروا الـ triglycerides اللى موجودة فى البلازما،

←الـ main action قللوا الـVLDL

←قللوا بالتبعية كده الـLDL

← يعلوا شوية الـ . HDl

-المجموعة دى اما تيجى تذاكرها هى شبه أوى أوى فى الـ actions الـ nicotinic acid

المحصله فيهم كأنك بتعيد نفس الكلام:

بيشتغلوا على الـ liver و الـ plasma و الـadipose tissue

-1فى الـ liver منعوا تكوين الـ triglycerides الـ output بتاع الـVLDL

-2و الـ adipose tissue منعوا الـlipolysis

-3و على الـ plasma نشطوا الـlipoprotein lipase

الفرق بينهم فى إيه بقى؟!

فى الـmechanism

Mechanismm of Action:

الـ Niacin كان بيشتغل على الـnicotinic acid receptors ،

دول بقى بيشتغلوا على حاجة معرفش سمعتوها فى البيو ولا الفسيولوجى، نوع من الـ nuclear receptors اسمه الـ **PPAR receptors**،

نوع من الـ nuclear receptors بقالهم فترة معروفين يعنى، اسمهم اختصاراً PPAR ،

اللى هو اختصار الـperoxisome proliferatot-activated receptor ،

فى بقى أنواع من الـ PPAR receptors النوع اللى بيشتغل عليه الدوا بتاع النهارده اسمه**PPAR alpha** ،

إنت عارف بقى الـ receptor دى تعمل إيه بقى؟

تكون proteins وتمنع تكوين proteins و تعمل activation و inhibition ،

يقولوا عليهم **regulators** يظبطوا شغل الـخلايا،

لما تشغل الـ receptors دول يعمل الـ actions الـلى أنا قولتلك عليها:

←يـعـمـل inhibition عـلـى الــ triglyceride synthesis فـى الـــ liver

← ويعملوا inhibition of lipolysis فى الـ adipose tissue

← و activation of lipoprotein lipase،

يبقى احفظ بقى شغل الـ nicotinic acid هو هو شغل الـ fibrates بس باختلاف الـ mechanism

هناك على nicotinic receptors لكن هنا على الـ PPAR هنسمعهم تانى إن شاء الله فى علاج السكر فى الـ diabetes فى أدوية بتشتغل على PPAR بس نوع تانى مش PPAR alpha ،

بالـنسبه للمجموعة بتاعة الـ fibrates الـمحصله الـنهائيه زي ال nicotinic acid **بس هيت أكتر مجموعة تعلى الـHDL** ، يعنى برده غالباً دى إحصائية كده لقوها إن دى أكتر مجموعة ممكن تزود الـ HDL فدى فيها ميزة حلوة أوى إنها بتعلى الـ protective cholesterol .

Uses

الاستعمالـات طبعاً الـلى احنا قولناها الـلى هى **mixed Hyperlipidemia** :،

لكن لو هنختار يبقى دى **بتعالـج الـ triglycerides** أساساً.

Adeverse Effects:

الـعيوب بتاعتهم

معلش فكرنى كده بالـstatins ؟

الـ liver و الـ transaminases و muscle الـلى هو الـ myothitis و الـ myopathy و الـrhabdomyolysis ،

الـ nicotinic acid أو الـNiacin

كان بيعمل برده حاجة فى الـ liver بس كان بيعلى حاجات تانية prostaglandins فيعمل flush فلازم asprin قبلها histamine فيعمل مشاكل acidity و motility ويزود الـ uric acid علشان منع نزوله فى الـ urine فخلى بالـك فى الـناس الـلى عندهم gout أو hyperuricemia

الـدوا بتاعنا بقى الـنهارده الـلى هى مجموعة الـ:fibrates

1- أشهر عيب فيها الـ:**GIT disturbance**

بتعمل مشاكل على الـ GIT الـ anorexia و nausea و vomiting وكل الـكلام الـلى إنت عارفه ده

-2العيب التانى والتالت أعتقد والله أعلم إن هم مرتبطين ببعض والله أعلم أنا مش عارف والله أنا لقيتهم مكتوبين فى الكتاب إياه دا مكتوبين كده ممكن يعملوا **hypokalemia** ممكن يعملوا **arrhythmia** ومش مكتوب أى تفسير،

هم بيعملوا hypokalemia قد تكون بسبب الـ arrhythmia وجايز يكون فى سبب تانى.